ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1951 N° 24

SUR QUELQUES ASSOCIATIONS DE SULFAMIDES EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

THÈSE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1951

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Monsieur Pierre ROBIN

Né le 28 Avril 1924

A ROCHEFORT-SUR-MER

JURY
- Président : M. GADRAT, *Professeur à la Faculté de Médecine*
- Assesseurs : M. DARRASPEN, *Professeur à l'Ecole Vétérinaire*
- Assesseurs : M. GODFRAIN, *Professeur à l'Ecole Vétérinaire*

RENNES

Imprimerie BAHON-RAULT

17, Rue Le Bastard

1951

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1951 N° 24

SUR QUELQUES ASSOCIATIONS DE SULFAMIDES EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

THÈSE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1951
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Monsieur Pierre ROBIN

Né le 28 Avril 1924

A ROCHEFORT-SUR-MER

JURY
- Président : M. GADRAT, *Professeur à la Faculté de Médecine*
- Assesseurs : M. DARRASPEN, *Professeur à l'Ecole Vétérinaire*
- Assesseurs : M. GODFRAIN, *Professeur à l'Ecole Vétérinaire*

RENNES
Imprimerie BAHON-RAULT
17, Rue Le Bastard

1951

R UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MES PARENTS

Affectueux témoignage de ma gratitude pour leur compréhension et pour les sacrifices qu'ils n'ont jamais hésité à s'imposer.

A MA FEMME

Pour l'affection qu'elle n'a cessé de me témoigner et l'heureuse influence qu'elle exerce sur mon travail.

A MES FRÈRES

A TOUS LES MIENS

A Monsieur GADRAT

de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

A Monsieur le Professeur DARRASPEN

Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pour les conseils bienveillants qu'il nous a prodigués.

A Monsieur le Professeur GODFRAIN

Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

HOMMAGE DE NOTRE GRATITUDE

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

	MM.
Directeur Honoraire	MARTIN
Professeur Honoraire	LECLAINCHE
Directeur	PONS

Professeurs

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN
Anatomie	FLORENTIN
Physiologie	BRUNAUD
Anatomie Pathologique — Inspection des Viandes	LOMBARD
Parasitologie	BRIZARD
Médecine	DARRASPEN
Chirurgie	LASSERRE
Pathologie du Bétail	BERTHELON
Maladies Microbiennes	SAURAT
Zootechnie	PONS

Agrégés

Anatomie	BENOIT
Médecine	FLORIO
Chirurgie	PUGET

Chefs de Travaux

Pathologie du Bétail	TOURNUT
Maladies Microbiennes	LAUTIE
Physiologie	LABOUCHE

Cours complémentaire

Pisciculture et maladies des poissons	SECONDAT

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 Mai 1891, et du Conseil de l'Ecole en date du 13 Juin 1924).

INTRODUCTION

Les sulfamides de nos jours d'un emploi courant, ne figurent plus parmi les nouveautés de la thérapeutique. Chacun sait ce qu'il peut en attendre, leur notoriété, loin d'être ébranlée par la découverte des antibiotes, est maintenant bien établie.

Ils possèdent leurs indications précises, des propriétés qui leur attirent toujours les faveurs des praticiens.

Leur intolérance bien connue a fait l'objet de nombreuses recherches tendant à limiter les accidents toxiques, allergiques et rénaux. Malgré les bons résultats obtenus ces dernières années la crainte de précipitations médicamenteuses dans les tubulis rénaux par administration de doses massives reste un écueil qui limite leur emploi. On peut réduire ce risque en activant la diurèse et par des adjuvants alcalins mais souvent, pour éviter au malade les ennuis d'une intolérance, celui-ci ne bénéficie pas des doses sulfamidées nécessaires à la guérison rapide de son affection.

En associant plusieurs sulfamides différents dans la même dose l'on abaisse la toxicité médicamenteuse jusqu'à la rendre négligeable sans modifier les propriétés générales.

Nous nous proposons dans cet ouvrage de rechercher les causes de cette tolérance et de la vérifier par des expérimentations cliniques.

PREMIÈRE PARTIE

SULFAMIDOTHÉRAPIE GÉNÉRALE

Avant d'aborder l'étude des mélanges et combinaisons, il convient de rappeler les propriétés de la sulfamidothérapie générale afin d'envisager les comparaisons.

Rappelons très succinctement son histoire : trois grandes étapes peuvent être distinguées :

1°) Domagk (1935) révèle l'activité antistreptococcique « in vivo » d'un colorant azoïque, le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine.

Girard en France en fait la synthèse sous le nom de Rubiazol.

2°) MM. Tréfouel, Nitti, Bovet mettent en lumière le mécanisme d'action de ce corps en démontrant que la molécule se scinde dans l'organisme et donne naissance à la para-amino-phényl-sulfamide seule active.

3°) La fonction est trouvée, les chercheurs fixeront sur elle divers radicaux pour obtenir des dérivés plus actifs et moins toxiques. La gamme de ces derniers est maintenant fort longue, tous ne sont pas cliniquement utilisables, mais leur champ d'action s'étend toujours. Ils occupent toujours une place d'honneur, dans la thérapeutique moderne.

Nomenclature des sulfamides courants

Le 1162 F de Fourneau est le type des sulfamides d'où dérivent tous les autres dont le nombre atteint une trentaine cliniquement utilisables.

Les premiers dérivés le furent en α sur le groupement aminé, ce sont : le rubiazol, la septazine et la soluseptazine.

La plupart des sulfamides sont dérivés en β, ils ne sont pas dissociés dans l'organisme à l'inverse des précédents et possèdent un pouvoir thérapeutique supérieur.

Retenons parmi les plus célèbres et par ordre chronologique : le Thiazomide obtenu par accolement au noyau d'une fonction Thiazol, soluble dans l'eau, assez peu toxique, s'éliminant rapidement, présente la particularité d'être actif vis-à-vis du colibacille et du pneumocoque.

Le Fontamide caractérisé par l'introduction de thiourée dans sa molécule. Assez soluble dans l'eau, présente une activité antistaphylococcique et antimycosique.

Le ganidan est très peu soluble dans l'eau ce qui freine son passage dans la circulation générale et commande son mode d'administration par prises massives et peu répétées. Actif notamment contre Salmonella choleræ suis et salmonella paratyphi A-. Il convient pour les infections intestinales.

Comme autres sulfamides semblablement orientés, citons la sulfonylaminoguanidine (2413 R P), le succinylsulfathiazol et le phtalylsulfathiazol.

Les Américains ont, par introduction de la pyrimidine, créé quelques composés actifs et bien tolérés par l'organisme, ce sont :

La sulfadiazine, très soluble et passant à une forte concentration dans le sang.

La sulfamérazine ou monométhylsulfadiazine, la diméthylsulfadiazine ou sulfaméthazine, la diméthylbenzoylsulfamide ou irgafène sont capables d'atteindre des concentrations sanguines élevées 7,5 mmg/100 cc de sang, actuellement les plus fortes qui aient été réalisées. Leurs indications sont les affections à germes gram + à colibacilles et brucellas.

Mode d'action des sulfamides

ACTION BACTÉRIOSTATIQUE

Les sulfamides agissent par inhibition de la croissance des germes, propriété observée in vivo et in vitro (en particulier au biophotomètre différentiel enregistreur de Bouet-Maury et Walen). On a pu constater en effet qu'ils ralentissent la vitesse de multiplication des microbes proportionnellement à leur concentration et autant qu'elle dépasse un niveau minimum. Cette concentration doit être atteinte dans le foyer d'infection même et être maintenue aussi longtemps qu'elle.

Une règle s'impose : maintenir une auxothérapie rationnelle au cours de laquelle on aura soin d'éviter toute incompatibilité ou antagonisme. Citons comme poisons des sulfamides : la méthionine, des produits de dégradation, certains acides aminés, des purines, des peptones. Le principal antagoniste est l acide paraaminobenzoïque ou vitamine H', indispensable au métabolisme des bactéries. Il est probable que cet acide fait partie d'un enzyme. Sa molécule étant semblable à celle des sulfamides, ces derniers seraient capables de se substituer à lui dans l'enzyme bactérien et la chaîne du métabolisme se trouverait rompue. Les synthèses nécessaires à la croissance et à la multiplication des bactéries ne seraient plus réalisées et ces dernières deviennent une proie facile pour les forces naturelles de l'organisme.

L'addition d'acide para-amino-benzoïque permet de nouveau la croissance des germes.

Rappelons que l'acétylation du groupe aminé ($NH\text{-}COCH_3$) abolit l'action bactériostatique.

Les bactéries peuvent devenir résistantes aux sulfamides après un certain temps.

Elimination des sulfamides de l'organisme

Ils s'éliminent par le rein.

L'organisme s'en débarrasse de trois manières différentes :

1°) en solution dans l'urine comme toute autre substance sans seuil ;

2°) par conjugaisons soit acétylation ou formation de glycuronates et sulfates ;

3°) par fixation :
sur les albumines plasmatiques ;
par pexie sur le système réticulo-endothélial.

Toxicité des sulfamides

Les formes d'intoxication varient avec la formule du sulfamide, sa solubilité dans l'eau, son degré d'acétylation, sa concentration dans l'organisme, avec le Ph de l'urine. Il faut considérer en outre les réactions de l'organisme.

Les troubles provoqués par absorption de doses toxiques sont de deux ordres différents :

1°) troubles d'intoxication sanguins et allergiques ;

2°) formation de calculs rénaux.

Signalons succinctement les principaux syndromes observés.

Les phénomènes relevant de l'intoxication se caractérisent par les syndromes généraux suivants :

Ictères dus à une hémolyse.

Anémies diverses : neutropénie, agranulocytose, purpura hémorragique thrombopénique.

Psychoses, polynévrites.

Allergie : réactions cutanées apparaissant au soleil.

Et par les symptômes locaux suivants :

Réactions rénales graves, coliques néphrétiques, anuries. L'anatomie pathologique signale dans cette affection des lésions locales de nécrose ou dégénérescence fibrinoïdes des glomérules, de l'épithélium des tubes ou du tissu interstitiel.

Selon Castaigne, la part qui revient au facteur mécanique paraît secondaire dans les anuries sulfamidées.

Lehr et les auteurs suédois Frisk, Hagerman, Hélander et Sjorgen pensent au contraire que les troubles les plus fréquents seraient dus à la formation des calculs dans les canalicules rénaux. Tous les sulfamides sont ordinairement éliminés en solution sursaturée et ont tendance à précipiter.

Cet accident est évidemment sous la dépendance de la sulfamidémie, du degré d'acétylation, de la solubilité de chaque sulfamide.

Les facteurs organiques de précipitation sont : la résorption d'eau dans les tubes, le Ph, la vitesse de transport de l'urine qui diminue notamment à mesure qu'elle approche du bassinet.

Ces auteurs fondent leur opinion sur des lésions anatomiques locales fréquemment rencontrées : tubes élargis, remplis de masses constituées de précipités de sulfamides acétylés ou non, de protéïnes, de cellules épithéliales. Ces dépôts sont visibles quelquefois à l'œil nu ; ils sont recherchés dans le cas contraire à l'aide du microscope à fluorescence.

DEUXIÈME PARTIE

Nous recherchons l'amélioration des qualités des sulfamides existants. L'action antimicrobienne générale est liée à l'augmentation du taux de concentration dans le sang (sulfamidémie). Celui-ci s'obtient par administration de doses massives, ce qui suppose l'atoxicité du produit.

La sulfamidémie peut être également améliorée par un ralentissement de l'élimination urinaire ; il faut veiller alors aux dépôts dans les tubulis rénaux du sulfamide soit en nature, soit sous forme acétylée.

Ces inconvénients limitent gravement l'emploi de ces substances, et il n'est guère probable que l'on en découvrira de meilleurs désormais sous les rapports de l'activité et de l'atoxicité.

L'idée d'associer plusieurs sulfamides vint à l'esprit de chercheurs qui tentaient de déjouer la résistance de certains germes acquise à l'égard de ces composés. Hagerman, Frisk, Lehr, dans le traitement de la gonorrhée devenue réfractaire aux sulfamides, voulurent concilier les exigences thérapeutiques signalées plus haut, à savoir augmenter la sulfamidémie sans complications rénales. A la dose subtoxique du sulfathiazol, ils imaginèrent d'ajouter une petite quantité d'un autre sulfamide : la sulfapyrimidine. Devant la tolérance de l'organisme, ils purent augmenter cette dose

excédentaire de façon à obtenir dans les humeurs des concentrations plus élevées, la dose totale étant mieux supportée.

Si, comme le croient ces auteurs, les sulfamides s'éliminent normalement en solution sursaturée, la tolérance est grande, les chances de précipitations sont faibles lorsque la solubilité est bonne.

Détermination de la solubilitié maximum de trois sulfamides : sulfathiazol, sulfadiazine, sulfamérazine.

dans les proportions suivantes :

Comparaison avec la solubilité d'un mélange des trois

37 % de sulfathiazol
37 % de sulfadiazine
26 % de sulfamérazine

1°) Premières expériences in vitro à l'aide d'une solution tampon à Ph 6,1.

Les solubilités respectives en mmgr pour 100 cc de solvant sont :

sulfathiazol	104
sulfadiazine	19
sulfamérazine	40
trisulfamide	160

Les sulfamides se transforment dans l'organisme pour une grande part en dérivés acétylés. Il y a donc lieu de mesurer la solubilité des dérivés de chacun d'eux.

Elle est de :

8,4 mmgr pour l'acétylsulfathiazol
35 — — l'acétylsulfadiazine
53 — — l'acétylsulfamérazine

La somme des dérivés acétylés des constituants du trisulfamide est de 89.

2°) Autres expériences sur la détermination in vitro des solubilités pour une urine normale de Ph 7,3.

Les valeurs respectives en mmgr pour 100 cc d'urine sont :

sulfathiazol	-200
sulfadiazine	-75
sulfamérazine	-103
trisulfamide	-378
acétylsulfathiazol	21,5
acétylsulfadiazine	430
acétylsulfamérazine	295

Somme des dérivés acétylés des constituants du trisulfamide 747.

Les conclusions de ces expérimentations sont :

Dans une solution saturée d'un seul *sulfamide*, il est possible de dissoudre un et plusieurs autres sulfamides de molécule différente.

La solubilité propre de chacun d'eux ne s'en trouve pas modifiée et chaque constituant se dissout comme s'il était seul à occuper le volume du solvant.

Dans les solutions de plusieurs sulfamides acétylés ou non, la concentration maximum s'exprime par la somme des solubilités des médicaments en présence.

Cette propriété physique est remarquable ; l'on peut la rapprocher de celle du mélange des gaz énoncée par la loi de Gay-Lussac.

Il est normal de chercher à en tirer parti et de l'appliquer si possible à la biologie.

Etude in vivo des toxicités comparées d'un sulfamide et des associations de plusieurs sulfamides

Travaux des professeurs Frisk (A.R.), Hagerman, Helander (S.) et Sjorgen (B.).

Ces auteurs attribuent la plupart des intolérances sulfamidées à la formation de calculs dans les tubulis rénaux

aboutissant ou non à des bloquages du rein. Ils ont donc choisi comme critère de toxicité l'abondance des précipités dans cet organe. Ils ont administré à des organismes les différents sulfamides à comparer jusqu'à obtenir dans le rein les concrétions typiques.

MODE OPÉRATOIRE

« Nous avons employé pour les expériences, des lapins des deux sexes pesant environ 2 kgs. Ces animaux se prêtent particulièrement à des essais de ce genre, vu qu'ils acétylent les sulfamides dans une large mesure. Les lapins recevaient une nourriture végétale, mais pas d'eau. Leur urine était acide de Ph variant de 4 à 6.

La préparation était administrée par la voie intrapéritonéale le matin et le soir, l'intervalle entre les deux doses étant de huit heures tous les jours sauf les dimanches.

Si les animaux ne succombaient pas spontanément, ils étaient sacrifiés au bout de trois semaines. Les animaux morts présentaient d'ordinaire des concréments rénaux et c'est de cela qu'ils étaient morts, mais dans quelques cas leur mort était provoquée par des lésions dues aux injections. Deux fois par semaine, nous déterminions la concentration des sulfamides libres et des sulfamides totales dans le sang et l'urine, ainsi que le reste de l'azote. Aussitôt qu'un lapin était mort, on prélevait ses reins en vue d'un examen histologique. Les préparations étaient fixées par congélation sèche (méthode d'Altmann), étudiées ensuite au microscope à fluorescence (emploi de la technique histologique de Sjostrand et Helander).

Par ce mode opératoire, il était facile de provoquer chez les lapins la formation de concréments, et de déceler ces derniers à l'aide d'un microscope à fluorescence quand ceux-ci n'étaient pas visibles à l'œil nu. La localisation, les particularités anatomo-pathologiques étaient complètement en accord avec les descriptions antérieures. »

Les résultats de cette expérimentation sont rassemblés dans le tableau suivant :

PRÉPARATION	Dose quotidienne en gr/kg	Pourcentage probalité de cristallisation	Concentration sanguine mg/100 Sulfamides totaux
Sulfadiazine	0,8	100	38
	0,6	20	17
Sulfamérazine	0,6	100	28
	0,4	0	10
Sulfathiazol	0,8	67	11
	0,6	20	8
Sulfadital	2	40	63
	1	0	30

Le pourcentage de cristallisation s'abaisse beaucoup pour chaque sulfamide de la dose maxima à la dose faible, car elles sont voisines de la toxicité.

La faible dose est tolérée, subtoxique. Pour une forte concentration, le sulfadital ou mélange des trois ne provoque qu'un faible pourcentage de calculs rénaux. La variation du simple au double des doses de ce dernier a moins d'incidence sur la précipitation rénale que les sulfamides employés seuls.

Ces doses, quoique considérables, restent loin de la toxicité. La forte dose de 2 grammes de sulfadital a sensiblement même retentissement que les faibles doses des composants employés seuls.

La concentration sanguine est très élevée lorsqu'on associe les trois sulfamides dans le même composé.

L'auteur britannique Lehr vérifia sur des rats blancs la toxicité des associations de sulfamides. Le comportement clinique des sujets, leur mort ou leur survivance sont les critères de tolérance ou de nocivité.

Les sulfamides suivants : sulfadiazine, sulfathiazol, sulfamérazine, sulfapyridine sont injectés à fortes doses et isolément, à savoir respectivement 1g 5, 1g 1, 1g 5, 1g 1,

par voie intrapéritonéale. Le pourcentage des morts par intoxication aiguë est de 52 à 85 %.

Associés par deux de manière que la dose totale soit de 1g 3 à 1g 5, la proportion des décès varie entre 0 et 37 %.

Enfin, trois sulfamides injectés ensemble à dose globale 1g 5 ne provoquent aucun accident.

A l'autopsie, les animaux qui n'ont reçu qu'un composant présentent seuls des dépôts cristallisés dans les tubulis rénaux. Le rein augmente de volume, il devient œdemateux et contient des cristaux dans les conduits papillaires et jusque dans le cortex quelquefois. Ils peuvent être visibles à l'œil nu ou contrôlés au microscope. L'autopsie des rats soumis aux mélanges de sulfamides révèle l'apparence normale des reins qui ne présentent aucun signe de blocage.

Lehr a réalisé également sur des rats des expériences d'intoxication chronique. La dose par kilog de poids vif ne dépasse pas 0g 9. Dans les mélanges de deux composés, chacun est injecté à 0gr 45 ; dans le mélange de trois, l'apport partiel est 0gr 30.

La proportion de mortalité est de 75 à 100 % pour les sulfamides injectés isolément. Elle est de 40 % pour deux sulfamides couplés. Elle est nulle lorsque l'on associe trois sulfamides dans la dose par kg.

Chez les sujets intoxiqués, l'action nocive sur le rein est secondaire par rapport à l'action toxique générale sur les tissus.

Résorption et élimination

L'étude de l'absorption et de l'excrétion des mélanges de sulfamides est significative. Elle nous permet de vérifier in vivo leur tolérance et leur supériorité, propriétés déjà prévues par les expérimentations in vitro sur les solubilités.

Lehr a constaté qu'après injection intrapéritonéale, la sulfamidémie est beaucoup plus importante avec le mélange

sulfathiazol-sulfadiazine-sulfamérazine qu'en employant isolément chacun de ces composants. Par voie orale, la même constatation est faite.

Par administration de sulfamides séparés à des doses mides libres et de leurs dérivés acétylés est tellement élevée ordinaires, la concentration dans l'urine acide, des sulfaque ceux-ci se trouvent toujours en solution plus au moins sursaturée.

Il en est ainsi en particulier pour l'urine neutre avec l'acétylsulfathiazol et les composés pyrimidiques libres. A un Ph plus élevé, 7,5 par exemple, le risque est moindre, mais ces deux dernières substances peuvent encore être continuellement en sursaturation.

Dans ces conditions, on peut s'étonner d'observer une proportion de complications rénales ne dépassant pas 2-3 % des cas.

Cela semble tenir à l'aptitude des substances dont il s'agit à donner des solutions sursaturées ou peut-être à être éliminées couplées à d'autres pour la formation de composés plus solubles.

En employant aux doses normales proposées la préparation combinée, on diminue le risque de formation de calculs, les divers composants du mélange n'étant plus éliminés en solutions sursaturées. Si la réaction de l'urine est acide, certains produits d'élimination se retrouveront en sursaturation, notamment l'acétylsulfathiazol, la sulfapyrimidine.

En résumé, augmenter la dose d'un sulfamide c'est constater une absorption de moins en moins complète. Les petites doses sont mieux résorbées, mieux éliminées. La sulfamidothérapie en général est donc limitée par une réaction organique de défense tendant à considérer le médicament comme poison.

La toléance organique idéale est obtenue par administration de doses faibles.

La guérison clinique commande de fortes concentrations sanguines.

Les professeurs suédois et anglais ont démontré que ces impératifs ne sont pas inconciliables.

La tolérance et l'activité des associations de sulfamides s'expliquent par le fait que dans un mélange la solubilite d'un constituant n'est pas modifiée par la présence des autres.

Chacun d'eux restant à faible concentration dans le milieu intestinal, il y est résorbé indépendamment de tout autre et éliminé comme s'il était seul.

L'organisme réagit vis-à-vis des composants comme s'ils étaient seuls à la dose à laquelle ils sont dans le mélange et cette dose reste faible.

L'activité des associations est satisfaisante, car l'on choisit des sulfamides ayant sensiblement même effet antibactérien et leurs activités propres s'ajoutent. L'ont peut même prévoir qu'en augmentant le nombre des constituants, on augmente la marge de sécurité et le pouvoir bactériostatique de l'ensemble

Ces expériences prouvent que l'absorption et l'excrétion du mélange des sulfamides se fait indépendamment les uns des autres, l'action antibactérienne étant la somme des actions séparées des divers constituants.

Composition du mélange

Une bonne association doit contenir un nombre de sulfamides permettant de maintenir une concentration sanguine suffisamment élevée sans risquer la formation de calculs.

Les composants du mélange doivent, en outre, posséder une action aussi énergique que possible et à peu près égale, une toxicité faible et par ailleurs des qualités pharmacologiques favorables. Leurs proportions dans le mélange vont

dépendre de leur aptitude à la résorption et à l'élimination, de leur aptitude à former des calculs, de leur solubilité propre et de leurs produits de dégradation.

Le sulfathiazol ne doit pas prédominer dans le mélange en raison de son élimination rapide ; pour obtenir une bonne concentration sanguine, il faudrait une forte proportion, d'où risque de complication, car son dérivé acétylé est peu soluble.

Les dérivés américains de pyrimidine sont plus intéressants par la sulfamidémie que l'on obtient d'eux et leur plus grande tolérance. La sulfaméthylpyrimidine s'élimine lentement, la proportion doit rester inférieure aux autres constituants.

Une association à parties égales n'est pas toujours pratique. D'une façon générale, l'on modifie les proportions en fonction des propriétés de chaque sulfamide.

Citons, à titre d'exemple, la première association réalisée par les professeurs suédois Hagerman, Frisk, Greenberg, sous le nom de sulfadital. Sa composition est la suivante :

sulfathiazol	0gr 37	
sulfapyrimidine	0gr 37	
sulfaméthylpyrimidine	0gr 26	par gramme

La résorption du sulfadital après administration à des personnes à la dose de 2 et 4 grammes est telle que la concentration sanguine atteint son maximum au bout de 2 et 4 heures, après quoi elle baisse lentement ; 48 heures après, l'élimination n'est pas encore terminée, 15 % environ de la dose administrée se retrouve sous forme acétylée. Les 2/3 s'éliminent à l'état libre, le tiers en dérivés acétylés.

Ces mêmes auteurs ont fait sur 15 personnes des administrations répétées comme suit :

2 grammes à 18 heures, 2 grammes à 22 heures, puis 1 gramme à partir de 6 heures le lendemain, cinq fois par jour jusqu'à 22 heures.

Au bout de 15 heures, la concentration sanguine en sulfamides acétylés ou non était de 8mg 5 ∓ 0.4mg 100.

Au bout de 63 heures, 9mg 1 ∓ 0.8mg 100. Ces valeurs sont aussi celles obtenues en administrant aux mêmes heures des quantités identiques de sulfapyrimidine.

Si l'on double les doses précitées de sulfadital de la façon suivante : 4gr + 4gr aux mêmes heures le premier jour, puis 1gr.9 cinq fois par jour, les valeurs moyennes pour dix cas de la sulfamidémie sont :

Au bout de 15 heures, 12,7mg/100 ;

39 heures, 12mg/100.

Il n'y a pas de risques d'accumulation rénale même avec des doses élevées.

Malgré la dose presque doublée, la concentration dans le sang n'est augmentée que d'environ 30 % ; la résorption est moins complète aux doses élevées qu'aux doses faibles.

L'intérêt des associations de sulfamides ne serait que théorique si à la diminution de la toxicité et de la sursaturation s'ajoutait une diminution de l'efficacité antibactérienne. Les expériences faites par Lehr d'une part, Frisk, Hagerman et leurs collaborateurs d'autre part, sont rassurantes à ce sujet. Dans un mélange de sulfamides contenant des substances différentes mais dont l'action est identique, le pouvoir bactériostatique représente la somme des actions isolées.

Indications

Grâce aux trois propriétés suivantes : sulfamidémie élevée, forte polyvalence, absence de complications urinaires, les associations de sulfamides correspondent à toutes les indications principales de la sulfamidothérapie. C'est en particulier pour les cas graves, les infections à marche rapide, quand il n'y a pas d'intérêt économique à employer les antibiotiques.

Les sulfamidorésistances sont justiciables de la thérapeutique associée.

Les traitements prolongés doivent être bien supportés ; on les emploiera donc dans les affections subaiguës ou chroniques.

Les constituants seront choisis en vue du germe à combattre, mais la polyvalence du mélange est une bonne indication pour les affections à germes associés d'autant que la gamme des sulfamides s'allonge toujours et que leur champ d'action s'élargit.

Nous conseillons leur emploi dans :

— les streptococcies ;

— les pneumonies, broncho-pneumonies, affections des voies aériennes supérieures ;

— les septicémies, infections puerpérales, endocardites, complications infectieuses de maladies à ultra-virus, rhumatisme iniectieux.

Posologie

Les doses varieront avec l'affection envisagée et sa gravité. Il est facile en raison de leur absence de toxicité d'administrer des doses massives. Cependant, nous avons remarqué que lorsque les doses moyennes n'ont pas agi et en dehors de tout phénomène de sulfamido-résistance, les hautes doses se montrent également peu efficaces. L'effet curatif n'est pas en rapport avec l'augmentation de la dose, car l'absorption est meilleure et plus complète aux doses moyennes. Et c'est parce que les associations réalisent ces doses moyennes que l'organisme, qui agit sur chaque constituant séparément, les tolère bien.

Voici les doses que nous avons employées au cours de nos expérimentations et qui nous ont donné satisfaction :

Trisulfamide : présenté en comprimés de 0 gr. 50 comprenant :

Paraminophénylsulfamidothiazol (sulfathiazol). 0,185
Paraminophénylsulfamido-2-pyrimidine (sulfadiazine) 0,185
Paraminophénylsulfamido-2-méthylpérimidine (sulfamérazine). 0,13

Le Tétrasulfamide Théraplix : présenté en comprimés de 0 gr. 50, est composé d'un mélange de quatre sulfamides :

sulfamilamide. . . . . 0 gr. 10
sulfathiazol. . . . . 0 gr. 10
sulfadiazine. . . . . 0 gr. 15
sulfamérazine. . . . . 0 gr. 15

Grands chiens : 12 comprimés tri ou tétrasulfamide le premier jour pendant 12 heures de traitement répartis toutes les 4 heures environ ; 8 comprimés le second jour, 6 les jours suivants.

Petits chiens : 6 comprimés le premier jour, 4 le second, 2 le troisième.

Les comprimés peuvent être écrasés et administrés dans du liquide.

Veiller à maintenir une bonne diurèse. Les alcalins adjuvants sont inutiles aux doses indiquées ci-dessus.

Celles-ci pourront être élevées en cas de gravité et il serait prudent alors, pour écarter tout danger, d'adjoindre un peu de bicarbonate de soude à l'eau de dilution.

Si l'on prend ces mesures de précaution, nous pensons que les risques d'intolérance sont pour un rein normal virtuellement éliminés.

OBSERVATIONS RECUEILLIES DANS LE SERVICE DE CLINIQUE MÉDICALE DE L'ECOLE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE PENDANT L'ANNÉE 1948-1949

Observation 1

Un chien setter noir de 10 mois est présenté le 22 janvier 1949 à la clinique médicale.

Les signes cliniques sont :

Abattement général et prostration, œil enfoncé dans l'orbite, température 40°3.

La respiration est accélérée, difficile.

L'auscultation révèle une rudesse respiratoire et des râles sibilants.

La toux est fréquente, sèche et avortée.

Le diagnostic de bronchite capillaire avec tendance à la broncho-pneumonie est porté.

Le traitement suivant est appliqué :

Abcès de fixation, révulsion à l'essence de térébenthine sur la poitrine et comprimés de trisulfamide.

23 janvier : 12 comprimés lui sont administrés par voie buccale à raison de 2 à la fois et répartis dans la journée.

24 janvier : l'animal est plus abattu, il ne mange pas du tout, ne se lève que péniblement. La température est de 38°6. 10 comprimés de trisulfamide et une nouvelle révulsion lui sont ordonnés.

25 janvier : l'animal observe la position décubitale de façon permanente, il présente une complète anorexie.

La trisulfamidothérapie est suspendue, 100 cc de sérum glucosé lui sont injectés. Le 26 au matin, il est très abattu et en hypothermie.

Il meurt dans la journée.

L'autopsie de son cadavre révèle :

Un œdème aigu du poumon avec engouement du poumon gauche et du lobe apical droit.

Sur les reins des lésions de néphrite chronique avec une légère congestion.

Observation 2

Le 26 janvier nous arrive un lévrier de 9 mois.
Son état général nous frappe tout de suite par un abattement extrême, une somnolence.

La température est 39°6. Le jetage est abondant, purulent. Les yeux sont chassieux. La toux est fréquente, avortée.

Un soubresaut secoue les flancs de l'animal à chaque temps respiratoire ; la percussion révèle une sub-matité par place.

Grande rudesse respiratoire et râles muqueux à l'auscultation. L'animal est en anorexie complète. Le diagnostic qui s'impose est celui d'une broncho-pneumonie.

Nous ordonnons : une révulsion à la farine de moutarde sur les parois costales et à la teinture d'iode sous la gorge, et 12 comprimés le premier jour, 8 comprimés le deuxième jour, 6 le troisième jour.

Revu 8 jours après, le propriétaire nous avoue n'avoir administré que 6 comprimés par jour 2 jours de suite au lieu de la dose prescrite. La révulsion a été faite.

L'animal est moins abattu. L'appétit est revenu. La respiraiton est moins agitée, le jetage persiste de même que la toux, cependant moins fréquente et moins douloureuse.

Nous ordonnons encore 8 comprimés ce jour et 8 le lendemain.

Le 11 février, l'amélioration générale est très accusée. La température est de 39°5. Le jetage est séreux, peu abondant. L'appétit est revenu ; le cœur reste accéléré, le pouls est fort.

L'animal est en convalescence.

Observation 3

Un chien setter irlandais de 8 mois, soigné et guéri de la gale, nous est ramené quelques jours après avec un œdème aigu du poumon.

Traité au phénergan et à la farine de moutarde, il est ramené prématurément à son domicile par son propriétaire.

Son état ne s'améliorant pas, celui-ci nous le présente à nouveau avec les signes suivants de pneumonie : 40° de température, toux fréquente, peu d'appétit, la respiration est accélérée, des zones de matité sont décelées et l'auscultation révèle une respiration soufflante et une expiration exagérée. Le cœur est très faible.

Le vendredi, 8 comprimés lui sont administrés et une révulsion à la farine de moutarde est faite.

Samedi, 6 comprimés ; dimanche, 6 également, 10 gr. de solucamphre lui sont administrés par jour.

Le chien est ramené le mardi suivant. Devant le pronostic sombre de la maladie et la grande probabilité que l'animal serait réformé pour la chasse, à cause de son cœur, le propriétaire décide de le faire sacrifier.

L'autopsie du cadavre révèle : des zones de pneumonie aux lobes antérieurs, des placards de pleurésie chronique

dus à la strongylose ; des traces d'œdème avec miroitement des poumons sont remarqués. Le cœur est très dilaté, les reins présentent de la néphrite chronique.

Observation 4

Un chien épagneul breton de 11 mois nous est présenté le 18 février, venant de guérir d'une laryngite. Celle-ci, soumise aux soins locaux habituels et à la vitamine C, fait place maintenant à une atteinte plus profonde des voies respiratoires.

Les bronches enflammées donnent une respiration bronchique forte, au son rude, aucun râle n'est perçu. L'état général est atteint, l'appétit est suspendu, les muqueuses congestionnées, la constipation opiniâtre.

Ce chien est en pleine évolution de maladie et il nous appartient d'en arrêter le cours.

Pour cela, nous ordonnons une révulsion énergique et per os : 10 comprimés trisulfamide le même jour, 8 comprimés le lendemain, 6 comprimés le troisième jour.

Revu 4 jours après, l'animal est gai, il retrouve entièrement son appétit. Sa température est de 39°, il ne tousse plus. Il est en convalescence.

Observation 5

Jeune chien présenté à la clinique le jeudi 10 février pour abattement et inappetence.

Sa température est de 40°6. Il présente un léger jetage séreux. Le cœur est très accéléré, fort et bondissant, il est entendu dans toute la poitrine ; la respiration est normale.

En raison de son âge (9 mois), nous pensons à la maladie de Carré, forme septicémique sans localisation.

Le traitement suivant est institué :

Abcès de fixation, 8 comprimés trisulfamide le premier

jour, 6 comprimés le deuxième jour, 6 comprimés le troisième jour.

Samedi 12 février : la température est toujours de 40°6. L'animal paraît cependant moins abattu, un peu d'appétit lui est revenu.

16 comprimés le dimanche lui sont ordonnés, 10 comprimés le lundi.

Cette forte dose visant à éviter les phénomènes de résistance.

Aucune localisation de la maladie du jeune âge ne nous est signalée dans les jours qui suivent, le virus reste seul en cause, les sulfamides n'empêchant que la prolifération des germes de sortie.

Observation 6

Un chien Groenendael de 8 mois, déjà malade depuis 8 jours, est présenté avec des signes généraux d'abattement léger, d'anorexie. Sa température est de 40°2, la respiration est accélérée.

L'auscultation révèle une légère rudesse respiratoire aux deux temps. Le cœur est accéléré et bon. L'animal fait « sa maladie » dont l'évolution ne comporte pas de localisation.

Le traitement consiste en un abcès de fixation et des comprimés de trisulfamide « per os » à raison de 12 le premier jour 10 et 5 les deux jours suivants.

La guérison complète est constatée quelques jours après.

Observation 7

Chien berger de 4 mois, a eu des vers en abondance. Il est amené pour une conjonctivite et périkératite. Sa température est de 39°7, le cœur est accéléré.

En raison de son âge, nous concluons à une forme oculaire de la maladie de Carré.

Localement, nous faisons appliquer un collyre au sulfate de zinc ; à l'intérieur, nous ordonnons les trisulfamides : 12, 10 et 8 en trois jours consécutifs.

Aucune complication ne nous est signalée.

Observation 8

Une chienne berger d'Alsace de 19 mois nous est présentée le 5 février. Sa propriétaire nous rapporte qu'elle ne mange pas.

Sa température est de 40°3. Elle présente une trachéobronchite ainsi qu'en témoignent les râles ronflants perçus à l'auscultation, sa toux fréquente. De plus, la gorge est sensible, donc le siège d'une laryngite.

Le traitement institué est le suivant :

Révulsion, abcès de fixation, 4 comprimés trisulfamide l'après-midi du même jour, 8 comprimés les deux jours suivants consécutifs.

Le mardi 8 février : les râles ont disparu, mais la respiration reste rude et la température est tombée à 39°5. Peu d'appétit.

Huit jours après la première visite, la température est remontée à 40°3. Pourtant l'état général ne s'est pas aggravé, la chienne est moins abattue, l'appétit est revenu, tout en restant capricieux. La respiration reste un peu accélérée.

Nous ordonnons à nouveau les comprimés de trisulfamide en trois jours, à raison de 12, 8 et 6.

Vendredi 18, température 39°6.

L'état général reste bon, l'œil est vif, mais l'appétit manque, bien que les signes respiratoires aient disparu.

Peu à peu, la forme nerveuse s'installe, l'animal parésié puis paralysé décline et meurt trois semaines après.

Observation 9

Setter anglais, 12 mois.

Présenté à la clinique le 9 février avec une toux émétisante fréquente. Cette toux est facilement déclenchée par la palpation du pharynx.

Nous remarquons une grosse hypertrophie ganglionnaire. Température 40°5. Pas d'appétit.

Traitement : abcès de fixation, fumigation d'eucalyptus.

Trisulfamides : 12, 8 et 6 comprimés en trois jours consécutifs.

A l'issue de ce traitement, la toux persiste, mais l'appétit est revenu, la température étant de 39°5.

Le chien est suivi les jours suivants, la santé lui est revenue ; la toux ne disparaît que sous l'action de calmants.

Observation 10

Petit chien de 6 mois, présentant de l'anorexie, une température de 39°6, de la toux, fait entendre à l'auscultation des râles sibilants.

Comme traitement de cette bronchite capillaire, nous ordonnons : un sirop expectorant, une révulsion sinapisée et des trisulfamides : 6, 4 et 2 comprimés en trois jours consécutifs.

Revu 8 jours après, le chien est guéri.

Observation 11

Présenté à la clinique le 12 mars pour des vésico-pustules sur le ventre, un chien setter irlandais d'un an accuse un abattement général, de l'inappetence.

Sa température est 40°1, pas de signes pulmonaires, ni intestinaux. Le chien fait une maladie de Carré à localisations cutanées.

Le premier jour, 12 comprimés trisulfamides lui sont administrés en trois fois.

Le soir même, l'animal, qui était couché la plupart du temps, se lève, est plus gai, moins abattu. L'appétit lui revient, sa température est 38°9.

Le lendemain et les jours suivants l'appétit est conservé, la température de 38°5 en moyenne. Les sulfamides lui sont administrés à raison de 8 par jour jusqu'à ce que 4 jours après son entrée à la clinique son état nous permet de croire qu'il est hors de danger. Il reste cependant en observation ; les pustules disparaissent lentement.

Observation 12

Chien Briquet de 7 mois.

Inappétence depuis 2 jours. Les yeux sont enfoncés dans leurs orbites et un muco-pus stationne dans l'angle interne des yeux.

La température est de 39°7, le cœur est accéléré mais bon. Aucun signe digestif, ni respiratoire.

Nous concluons à une forme de début de la maladie du jeune âge.

Traitement : collyre à l'argyrol en solution de 1 pour 25, per os ; trisulfamides : 8, 6 et 4 comprimés 3 jours consécutifs.

Aucune localisation infectieuse n'est constatée cinq jours après, la température est 39°2.

Les yeux ont meilleure apparence.

Le foie et le rein sont douloureux à la palpation. Les urines sont rouge foncé.

La trisulfamidothérapie est suspendue, et les paquets alcalins lui sont ordonnés à raison d'un par jour pendant 8 jours. Le chien est en convalescence.

Observation 13

Chien loulou de 9 mois.

Angine avec abattement général. Température : 40°8. Réactions ganglionnaires des parotides et sous-maxillaires. Gorge rouge. Pas de signes respiratoires.

60 cc de soluseptazine lui sont injectés. Révulsion à la teinture d'iode, collyre au bleu de méthylène.

Le lendemain l'animal nous est ramené avec une température de 40°6, pas de sensibilité pharyngée mais un peu de gastrite.

Traitement : sirop de citrate de soude. Trisulfamides : 8, 6 et 4 comprimés trois jours consécutifs.

Le chien guérit et cette guérison doit être attribuée au maintien de la sulfamidémie.

Observation 14

Chien Beagle : 2 ans 1/2.

Jeudi 24 mars : abattement léger, yeux chassieux, jetage muco-purulent. Angine, toux et éternuements, rudesse respiratoire, température : 40°.

Nous diagnostiquons une inflammation des premières voies respiratoires y compris les grosses bronches.

Traitement : révulsion sous la gorge.

Trisulfamides : 12, 8 et 6 comprimés en 3 jours.

Samedi 26 : amélioration générale. Les yeux sont clairs, le jetage persiste léger avec éternuements. Par pression du larynx, la toux n'est plus déclenchée facilement, respiration normale si ce n'est un léger tirage dû à l'obstruction partielle des voies nasales.

Traitement : fumigations nombreuses,

frubiose 100 (vitamine C).

La température est de 39°6.

Ce chien est revu plusieurs jours après, son état s'est complètement rétabli.

Observation 15

Chien berger de 6 mois.

Température 40°6. Polypnée intense avec tirage labial. Cœur faible, lointain sans arytmie.

Tout est normal à l'auscultation du poumon.

Nous posons le diagnostic de myocardite dans le cadre de la maladie de Carré.

Trisulfamides per os 12, 8 et 6 comprimés en 3 jours. La polypnée se maintient quelques jours malgré l'administration des sulfamides et la température tombe.

L'animal est en convalescence.

Observation 16

Jeune chien berger de 4 mois.

A fait une forme digestive de la maladie de Carré, il y a 15 jours, et en a été guéri.

Amené le 2 avril à la clinique cet animal nous frappe dès l'abord par une respiration accélérée, discordante et soubresautante.

La percussion permet de déceler une sub-matite.

L'auscultation nous apprend l'existence de râles ronflants et sibilants.

Température 38°2.

Le pouls est fort, bien frappé, pas de jetage, pas de toux.

C'est une broncho-pneumonie du jeune âge à la phase congestive.

Traitement : révulsion (qui sera mal faite par le propriétaire). Abcès de fixation.

Trisulfamides : 6 comprimés le premier jour.
4 le deuxième.
3 le troisième.

Deux jours après, soit lundi : température 40°2.

L'abcès de fixation ne s'est pas formé.

L'animal conserve un peu d'appétit, mais est plus abattu.

Les yeux sont enfoncés dans leurs orbites et un peu de muco-pus stationne dans l'angle interne. La respiration fait entendre des râles sibilants, l'état général est en légère baisse.

6 comprimés lui sont administrés au lieu de 3 précédemment ordonnés ; nouvelle révulsion sur la poitrine.

Mardi : température 39°6. L'abcès s'est vidé, les yeux sont moins enfoncés dans leurs orbites, l'état général s'est relevé par rapport à la veille.

La forme respiratoire guérit en quelques jours, mais bientôt apparaissent des myoclonies du membre antérieur droit et tout traitement doit être abandonné.

Observation 17

Chien Groenendael de 16 mois présenté pour inappétence et toux. Etat général atteint, son propriétaire le trouve moins gai que d'habitude.

Conjonctivite et blépharite ; gorge sensible avec réaction ganglionnaire, toux, pas de jetage ; respiration accélérée et rude ; température 40°8.

Atteinte des premières voies respiratoires et bronchite aiguë, c'est un début de maladie de Carré. Nous le soumettons aux trisulfamides en observant respectivement la cadence de 10 comprimés, 8 et 6 en trois jours.

Révulsion et badigeonnages locaux de la gorge. Trois jours

après l'animal nous est ramené. L'allure générale est très améliorée ; il est gai. Sa température est de 38°6. La conjonctivite a disparu, plus d'angine, rien à signaler au point de vue respiratoire, les urines sont un peu foncées.

Observation 18

Chien Berger 16 mois.

Signes généraux d'abattement et d'inappétence, polypnée intense, soufle labial, cœur accéléré, aucune localisation.

Trisulfamides per os, 12 comprimés répartis dans la première journée, 8 le lendemain.

En 3 jours, le malade guérit et ne fait aucune localisation.

Observation 19

Chien Berger, 4 mois, déjà soigné pour localisations digestives et nerveuses de la maladie de Carré et guéri.

Présenté le vendredi 8, nous remarquons un abattement général, une température de 40°.

Les yeux sont chassieux, enfoncés dans leurs orbites. Les deux bruits respiratoires sont rudes, les râles sibilants sont perceptibles. Accélération du rythme respiratoire.

Le diagnostic de bronchite capillaire est posé. Nous lui faisons : 20 cc de sérum antiperfringens.

60 cc de soluseptazine, révulsion sur la poitrine. Les trois jours suivants nous le soumettons à la trisulfamidothérapie.

8 comprimés le premier jour.
8 le deuxième.
4 le troisième.

Trois jours après : tirage respiratoire et respiration discordante, râles sibilants, jetage moins abondant, température : 39°.

10 cc de sérum antigangréneux.

10 cc d'huile éthéro-camphrée.

Cinq jours après le début du traitement, nous constatons une nette amélioration de l'état général, un jetage séreux.

L'auscultation ne nous signale plus de râles. L'appétit est complètement revenu.

La guérison est complète les jours suivants et l'animal quitte les hôpitaux.

Observation 20

Chien épagneul breton de 11 mois.

Soigné 15 jours auparavant pour piroplasmose et guéri par le zothelone ; il faisait peu après une entérite du jeune âge traitée au ganidan et guéri.

Vendredi 29 avril : il présente un abattement général, une température de 39°5.

Jetage muco-purulent très abondant, chassie des yeux.

Respiration accélérée, rudesse très prononcée des deux bruits respiratoires, broncho-pneumonie.

Traitement : révulsion, fumigations, 50 cc de soluseptazine, 6 comprimés de tétrasulfamides.

Samedi 30 avril : fumigations, 8 comprimés de tétrasulfamides. Le jetage est toujours très abondant et muco-purulent. Du point de vue pulmonaire une légère amélioration est constatée.

Pharyngite accusée, température 39°3.

Dimanche 1er mai : jetage, mais amélioration de l'état général, appétit retrouvé, l'administration des comprimés est suspendue.

Lundi : température 39°4.

Le jetage existe toujours, moins fluide, il se dessèche et obstrue en partie les voies nasales. Il est lentement résorbé

et provoque une autointoxication ; l'appétit est à nouveau capricieux.

Fumigations, 4 comprimés de tétrasulfamides.

Mardi : L'état général de l'animal semble empirer. Il n'a plus d'appétit, son abattement est complet. Le jetage est beaucoup moins abondant quoique toujours purulent. Il se dessèche aux ailes du nez.

L'intoxication se poursuit provoquant un abattement général, une hypothermie légère, température : 38°6.

Traitement : sérum glucosé.

Mercredi : son état empire, l'organisme abdique toutes défenses, marasme — sérum glucosé.

Il meurt jeudi matin.

Lésions relevées à l'autopsie du cadavre :

Poumons : œdème aigu, ilots d'hépatisation et de bronchopneumonie.

Foie : nécrose friable, hypertrophie.

Estomac ; intestins, exulcérations.

Rate : hypertrophiée.

Lésions de piroplamose non guérie.

Intoxication générale.

L'organisme anémié était affaibli par sa piroplasmose, intoxiqué par la résorption du jetage, il a finalement abdiqué, ce qui explique peut-être l'échec de la médication sulfamidée tentée deux jours au cours desquels l'état général était encore bon.

Observation 21

Chien berger de 5 mois, présenté à la clinique pour abattement général et inappétence.

Ses yeux sont injectés, la conjonctivite est rouge et humide, conjonctivite et épiphora, jetage séreux, température : 40°2.

Respiration accélérée, discordante.

Auscultation : inspiration rude, nombreux râles ronflants.

Cœur très accéléré,

Le traitement suivant est institué :

Fumigations, tétrasulfamides théraplix :
12 comprimés le 1er jour
8 comprimés le lendemain.

Trois jours après, l'animal nous est ramené. L'on constate une amélioration de l'état général. La température est de 39°6. Pas de jetage. La respiration a repris son rythme normal. L'auscultation révèle toujours une respiration rude et ronflante.

L'appétit est devenu normal.

Nous poursuivons cependant la médication sulfamidée associée sous forme de 8 comprimés ce 3e jour.

Aucune suite fâcheuse ne nous est signalée.

Observation 22

Chien épagneul breton de 5 mois.

Symptômes de bronchite avec respiration ronflante et accélérée. Température : 39°8.

Tétrasulfamides : 8 comprimés, puis 4 et 4 en trois jours consécutifs.

Revu à l'issue du traitement, les symptômes se sont amendés. La température est de 38°5.

Il est en convalescence.

Observation 23

Chien berger de 3 mois.

Bronchite de la maladie de Carré. Quelques jours plus tard, il nous est ramené gai et en bon état général après avoir suivi le traitement de trois jours consistant en 6 comprimés, 4 et 2 de trisulfamides.

Observation 24

Chien bleu d'Auvergne de 6 mois.

Le propriétaire constate une modification de l'état général et de la toux. Température : 40°.

Jetage muqueux, conjonctivite. Cœur accéléré et fort. Toux facilement déclenchée par pression du larynx.

Laryngite, manifestation de la maladie de Carré. Tétrasulfamides : 8 comprimés le premier jour,
6 et 6 les deux jours suivants.

La guérison survient rapidement en trois jours.

CONCLUSIONS

Sur 24 chiens atteints de maladie de Carré et soumis à la thérapeutique des sulfamides associés, dont 18 localisations à germes de sortie, sur l'appareil respiratoire, nous avons enregistré 3 cas mortels et 2 évolutions vers une forme nerveuse incurable. Sur ces trois cas de mort nous avons constaté à l'autopsie des cadavres, des lésions chroniques d'affections anciennes à savoir deux insuffisances cardio-rénales ou Mal de Bright et une piroplasmose non guérie.

Il convient d'ajouter que les traitements ont été appliqués tardivement et dans la phase de broncho-pneumonie la plus grave. Il serait inexact de conclure à l'incurabilité de la broncho-pneumonie du jeune âge chez le chien ; elle a cédé en partie à la thérapeutique sulfamidée associée puisque sur 6 cas traités 2 guérisons totales, sans séquelles, ont été constatées, une a évolué en localisation nerveuse de la Maladie de Carré, les 3 autres se sont soldés par la mort.

Sur les affections respiratoires moins sérieuses telles que trachéo-bronchites, pharyngite, laryngite, les trisulfamides enrayent avec une promptitude remarquable l'évolution des germes associés. L'animal reste ensuite et comme dans les formes septicémiques à virus de Carré sans localisation, apparemment guéri. Souvent demeurent des signes discrets d'un état pathologique s'amendant peu à peu, avec l'élimination du virus à moins que celui-ci ne se localise sur un autre appareil, système nerveux le plus souvent.

Quelques observations relatent le traitement de quelques sujets par les tétrasulfamides. Il apparaît nettement que leur pouvoir bactériologique n'est pas inférieur à celui des trisulfamides, nous pensons qu'ils doivent être considérés comme doués de pouvoirs égaux.

L'association des sulfamides se révèle donc être mieux tolérée par les organismes que la sulfamidothérapie ordinaire. Elle permet l'institution d'un traitement plus efficace ou plus prolongé avec une marge de sécurité plus grande. Elle n'est cependant pas atoxique et l'administration de hautes doses entraîne les précautions habituelles.

Vu : Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire, rapporteur

(S) E. DARRASPEN

Vu : Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire

(S) P. PONS

Vu : Le Président de la Thèse

(S) GADRAT

Vu : Le Doyen

(S) LEFEBVRE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 8 Mai 1951
LE RECTEUR,
Président du Conseil de l'Université

(S) DOTTIN

TABLE DES MATIÈRES

PAGES

INTRODUCTION. 7

PREMIÈRE PARTIE

Sulfamidothérapie générale 9

Historique. 9

Nomenclature des sulfamides courants. 9

Mode d'action des sulfamides. 11

Elimination des sulfamides. 12

Toxicité. 12

Troubles provoqués. 12

DEUXIÈME PARTIE

L'association des sulfamides. 15

Expériences « in vitro ». 16

Conclusions. 17

Etude « in vivo » des toxicités comparées d'un sulfamide et des associations. 17

Résorption et élimination des associations de sulfamides. 20

Compositioin des mélanges. 22

Indications. 24

Posologie. 25

OBSERVATIONS CLINIQUES recueillies dans le Service de Clinique Médicale de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse 27

CONCLUSIONS GÉNÉRALES. 43

BIBLIOGRAPHIE

FLIPPIN (A.F.) et REINHOLD (J.B.). — *Ann. Interm. Méd.* 25, 433, 1946.

FLIPPIN (F.F.), ROSE (S.B.), SCHIWARTZ (L.) et DOMM (A.H.). — *Am. Journal Méd. Sci.*, 201, 588, 1941.

FRISK (A.R.), HAGERNAU (G.), HELANDER (S) et SJORGRAN (B.). — *Nord Méd.* 29, 639, 1946 et *Brit. Méd. Journ.* i. 7, 1947.

FRISK et COLL. — *Cacta, Méd. Seand suppl.* p. 142, 1943.

FRISK et COLL. — *Swenska Lökartidn*, 42, 3045, 1945.

HAGERMAU. — *Nord Méd.* 22, 1093, 1944.

HERLITZ. — *Nord Méd.* 22, 1226, 1944.

LEHR. — *Brit. Méd. J.* 943, 13 du 1947.

LEHR. — *Pro. Soc. Exp. Biol.* N.Y. 58, 11, 1945.

LEHR. — *J. Urol* 55, 548, 1946.

LEHR. — *Proc. Soc. Exp. Biol. et Méd.* N.Y. 64, 393, 1947.

LEHR, SLOBODY (L.B.) et GREENBERG (W.B.). — *J. Pédiat* 29, 275, 1946.

MARTIN (R.), SUREAU JOYEUX. — *Am.*, Inst. Past. Mai-Juin 1945.

MINETTO. — New-York St J. Méd. 44, 2022, 1944.

WERKO. — *Swenska, Lükartidn* 42, 746, 1945.

WITHEHEAD (R.). — *A.M.A. Metting*, San Franseiso, 3 juillet 1946.

FABRE. — *Soc. Médecine et Pharmacie de Toulouse* : Séance Mars 1948, « La trisulfamidothérapie ».

FABRE. — *Toulouse Médical*, séance du 20 Avril 1948.

CASTAIGNE (P.). — *Perturbations rénales anatomiques et fonctionnelles aeu cours des anuries sulfamidées*. Etude clinique et expérimentale. Sem. Hop. Paris, 14 Août 1946, p. 1425, 35.

KEEFER (C.S.) — Boston, *Réactions toxiques consécutives à la sulfamidothérapie*. New Engl. J. Méd. 12 Février 1942.

LE FAILLER (P.F.). — *Néphrites dues aux sulfamides*. Thèse Méd., Paris 1945.

MENUDET (R.). — *Accidents rénaux de la sulfamidothérapie*. Thèse doctorat Méd. Vétér., Lyon 1944.

HARVIER (P.) et PERRAULT (M.). — *Paris Médical* n° 51, p. 597, déc. 1947.

GENTIL BÉCOZ. — *Observations cliniques sur l'utilisation des médicaments sulfamidés en thérapeutique vétérinaire*. Thèse de doctorat vétérinaire, Lyon 1942.

Etablissements BAHON-RAULT, 17, Rue Le Bastard, Rennes.